

Neurologiske skader og funksjonsforstyrrelser etter elektiv hjertekirurgi

Stud.med. Sosan Lotfi

Veileder: overlege i nevrologi, dr.med. Christian Lund



Prosjektoppgave ved det medisinske fakultet

Kvalitetssikringsstudie ved Oslo Universitetssykehus

UNIVERSITETET I OSLO

15.oktober.2012

© Sosan Lotfi

2012

Nevrologiske skader og funksjonsforstyrrelser etter hjertekirurgi – tematisering

Sosan Lotfi

Veilder: Christian Lund

<http://www.duo.uio.no/>

Trykk: Reprosentralen, Universitetet i Oslo

II

TAKK

Når jeg startet med denne prosjektoppgaven hadde jeg ingen ide om hvordan jeg skulle gjennomføre den eller at den skulle inneholde klinisk materiale. Det har vært interessant og lærerikt at den ble nettopp som slik den ble. Av hele mitt hjerte ønsker jeg aller først å takke pasientene som lot seg undersøke. Dernest en like stor takk til hele thoraxkirurgisk avdeling på Rikshospitalet der jeg fikk lov til å være med i operasjonssalen og se hele pasientforløp. Jeg ble også godt tatt imot av personalet på sengeposten. Jeg takker enormt min veileder for motivasjon og støtte underveis. Uten han hadde jeg nok ikke fullført oppgaven i tide!

Innholdsfortegnelse

1 ABSTRAKT.....	1
2 METODE.....	1
2.1 Om skjemaene.....	1
2.2 Pasienthåndtering og materiale.....	2
2.3 Godkjenning.....	3
3 RESULTATER.....	3
4 BAKGRUNN.....	4
5 NEVROLOGISKE SKADEMEKANISMER.....	5
5.1 Type 1 hjerneskader.....	5
5.2 Type 2 hjerneskader.....	6
5.3 Perifer nevropati.....	7
6 HJERTELUNGEMASKINEN.....	7
6.1 HjerテルUNGEMASKINENS viktigste komponenter.....	8
6.2 Det evige problemet.....	9
7 HVA MER ENN HJERTELUNGEMASKINEN?.....	10
7.1 Hvordan redusere den emboliske lasten?.....	10
7.2 Hva med perioperativ kroppstemperatur?.....	11
7.3 Hvordan reguleres blodgassverdier?.....	11
7.4 Hvordan kan man farmakologisk redusere hjerneskade?.....	12
8 OFF - PUMP KIRURGI.....	13
8.1 Diskutabel og risikabel - fortsatt umoden?.....	14
9 RADIOLOGISKE METODER TILGJENGELIG FOR INNSYN TIL HJERNEN.....	16
9.1 Retinal fluorescein angiografi.....	16
9.2 Ultralyd.....	16
9.3 Ekkokardiografi.....	16

9.4 Patoradiologi.....	16
9.5 Computed Tomography.....	16
9.6 Magnetic resonance imaging.....	17
9.6.1 FLAIR.....	17
9.6.2 Perfusjonsavbildning.....	17
9.7 SPECT.....	18
9.8 Kjernemagnetisk resonans.....	18
10 DISKUSJON OG KONKLUSJON.....	18
Litteraturliste.....	21

Vedlegg:

1. NHISS
2. CAM

Nevrologiske skader og funksjonsforstyrrelser etter elektiv hjertekirurgi

1 ABSTRACT

Concept: adverse neurological outcomes after cardiac surgery, although well-known, are still relatively common. In average, about 5 % of the adult cardiac surgeries end up in stroke and about 15 % has some kind of global or functional cerebral dysfunction as sequelae.

Cardiovascular diseases are one of today's leading causes of morbidity and mortality and the number of performed cardiac surgery worldwide is therefore increasing. The aim of this study was to evaluate the adverse neurological outcomes after cardiac surgery, with a special interest in approaches that can be utilized in preventing these kinds of complications.

Design: prospective cohort study of 50 patients undergoing elective coronary bypass surgery and/or aortic valve replacement. The study population was admitted for elective cardiac surgery at Oslo University Hospital, Rikshospitalet, during the period of 2011-2012.

Results: None of the patients developed severe neurological damage like stroke or type one brain injury. Six patients (12 %) experienced some kind of type 2 brain injury and four (8 %) patients had minor peripheral neuronal damage. Total prevalence of neurological complications in this study was 20 %, not far from the actual estimated prevalence of about 20-40 %.

Conclusions: adverse neurological outcomes are common after cardiac surgery and more importantly they show great diversity. Patient population, operation method, the skills of the surgeons, technical support and peri-operative care all has impact on outcome. Our main goal should be to give the patient the best possible treatment at lowest risk – and that means that health professionals should keep each other updated about the patient they are working with.

2 METODE

Valgt studiedesign var prospektiv kohortstudie med det formål å studere sammenhengen mellom intervensjonen *elektiv hjertekirurgi* og utfallet *nevrologiske funksjonsforstyrrelser*. Et utvalg på 50 voksne pasienter innlagt for elektiv koronarbypass operasjon (ACB) og/eller aortaventil implantasjon (AVR) ble testet for nevrologiske utfall med standardiserte nevrologiske test-skjemaer, NIHSS og CAM, før intervensjonen og innen utreise, oftest dag 2 postoperativt. Hensikten med testene var å se om hjerteoperasjonen kunne føre til endring i testresultatene samt beskrive de endringene som eventuelt oppstår. Alle endringene som oppsto kunne plasseres i en av tre hovedgrupper av nevrologiske postoperative komplikasjoner, nemlig hjerneskade type 1 (fokal, alvorlig), hjerneskade type 2 (encefalopati/global) og perifer nevropati. Undersøker var den samme hele tiden. Antall timer mellom operasjonen og den postoperative undersøkelsen ble beregnet til å være i snitt 44 ± 2 timer. En pasient takket nei til å delta i studien på grunn av angst. To pasienter gjennomførte preoperativ undersøkelse, men falt ut av studien på grunn av ikke-gjennomført postoperativ undersøkelse. Prosjektet foregikk i sin helhet ved thoraxkirurgisk sengepost 2, Oslo Universitetssykehus, Rikshospitalet i perioden feb.11- sep.12. Pasienttilhørighet var Helse Sør-Øst regionen.

2.1 Om skjemaene

National Institutes of Health Stroke Scale, NIHSS, (vedlegg 1), er et internasjonalt anerkjent standardisert evalueringsverktøy som måler nevrologiske utfall ved hjerneslag. Det inneholder et femten-trinns nevrologisk undersøkelse som skal evaluere akutt hjerneslag på

nivåene bevissthet, orientering, respons på kommando, koordinasjon, neglekt, synsfelttap, ekstraokulære muskelbevegelser, kraft i alle ekstremiteter, ataksi, språk, dysartri og sensorisk tap. Pasienten får en skåre, mellom 0 til 3(4) der 0 = normalt, for hvert element i testen. Selve undersøkelsen tar ikke mer enn ti minutter å fullføres. Testresultatet er ment å si noe om lesjonens størrelse og alvorlighetsgrad. Det kan også si noe om kort- og langsiktig prognose for slagrammede. Skjemaet er enkelt å forstå og et valid verktøy som kan administreres av både sykepleiere og leger ⁽¹¹⁾. Skjemaet er ideelt å bruke når man skal fange opp eventuelle type 1 hjerneskaner (under 3.1) oppstått etter hjertekirurgi.

Confusion assessment method (CAM) (vedlegg 2) er et verktøysskjema som brukes til å evaluere delirium (akutt forvirring). Skjemaet er enkelt å bruke og er pålitelig til bruk på hjertekirurgiske pasienter i intensivsenhet ⁽¹²⁾. I prosjektoppgaven ble kortversjonen av skjemaet brukt der undersøker vurderte pasientens mentale tilstand i fire trinn; akutte endringer i mental tilstand og atferd, oppmerksomhetsvansker, forstyrrelser i tankegang og bevissthetsnivå. Det ble krysset av for ja eller nei på elementene i testen som skulle vurderes. Dersom alle elementer i boks 1 var krysset av ja for, dvs. endring i mental tilstand, atferd og oppmerksomhet, i tillegg til et element i boks 2, dvs. enten forstyrret tankegang eller forstyrret bevissthetsnivå, var diagnosen delirium sannsynlig. Testen tar ikke lenger tid enn den tiden som allerede brukes på pasienten, da mye observeres og fanges opp allerede under pågående samtale og undersøkelse. Ved mistanke om endret mental tilstand, har det vært nyttig å stille orienterende spørsmål til pasienten. Det har også vært svært nyttig og viktig å høre med sykepleierne i avdelingen og pårørende om hvordan de har opplevd pasienten. Selv om skjemaet er ment å brukes til å sannsynliggjøre delirium, er elementene i testen svært karakteristiske som tegn på global funksjonsforstyrrelse, altså type 2 hjerneskaner. Derfor er denne testen ideell til å fange opp eventuelle postoperative type 2 hjerneskaner.

2.2 Pasienthåndtering og materiale

Pasientene ble tildelt informasjonsbrev om prosjektoppgaven og samtykke ble innhentet første undersøkelsesdag. Pasientene ble informert om frivillighet, anonymitet og omfanget av prosjektet før signering av samtykke. Pasientdata ble hentet ut fra papirjournalen til hver enkelt pasient, i tillegg til samtaler med dem selv. For åtte av pasientene måtte prosjektansvarlig gå gjennom elektronisk journal da data var glemt å hentes via førnevnte metoder. Når det gjelder kognitive funksjonsforstyrrelser, slikt som skal vurderes via CAM, var det også nyttig og nødvendig å høre med pasientansvarlig sykepleier og tilstedeværende pårørende. Følgende pasientdata ble registrert for alle pasienter:

- | | |
|-----------------------------------|-----------------------------------|
| - Operasjonstype | - Alder |
| - Kjønn | - Røyking |
| - Hyperkolesterolemi (statinbruk) | - Hypertensjon (antihypertensiva) |
| - Diabetes Mellitus | - Tidligere hjerneslag |

Disse faktorene er tatt med fordi man vet at de er viktige med hensyn til total risikovurdering av pasienten. Alder er for eksempel den desidert viktigste risikofaktoren for utvikling av postoperativ delirium, røyking fremskynder aterosklerose og har en proinflammatorisk effekt, høyt blodtrykk skader blodårer og øker hjertets arbeid og pasienter med diabetes og tidligere hjerneslag har ofte dårligere preoperativ helse enn de uten ^(3, kapittel 4).

Demografiske data om pasientpopulasjonen (n=50)		
Alder	68.2 SD 9.99 (51-85 år)	
Mannlig kjønn	33	66 %
Røykeanamnese	11	22 %
Hypertensjon	41	82 %
Statin bruker	33	66 %
Diabetes Mellitus	6	12 %
Tidligere hjerneslag	1	2 %
Koronar bypass (ACB)	29	58 %
Aorta ventil implantasjon (AVR)	13	26 %
Kombinert ACB og AVR	8	16 %

2.3 Godkjenning

Prosjektet ble godkjent som intern kvalitetssikringsstudie av sykehusets personvernombud, der skjema om «Internregistrering, internkontroll og forankring av forskningsansvar – Oslo Universitetssykehus» ble benyttet.

3 RESULTATER

Ingen av de femti pasientene opplevde type 1 hjerneskade. Seks pasienter opplevde en form for type 2 hjerneskade. Fire fikk perifer nerveskade. Her beskrives funnene nærmere:

Type 2 hjerneskade

To av disse hadde *aortaventilimplantasjon*. Den ene var kvinne over 80 år som ble oppfattet fjern og lettere forvirret postoperativt. Hun trodde bl.a. at hun var hjemme og snakket om misjonærer til personalet. Den andre var en mann over 50 år som også ble oppfattet som fjern og avflatet. Han hadde klare oppmerksomhetsvansker.

Tre hadde *koronarbybypass operasjon*. Den ene var mann over 50 år som hadde lettere oppmerksomhetsvansker og forstyrret tankegang. Han visste bl.a. ikke hvilket sykehus han var i, var distraheret under samtale og uttalte seg selv i 3.person. Den andre var 60 årig mann som hadde vanskeligheter med å utføre kommandoer og var lettere desorientert. Tredje pasient fikk diagnosen sannsynlig delirium etter CAM. Han var 80 år gammel mann som var klart forvirret mht tid og sted, han var psykomotorisk skiftende, viste ukritisk atferd med hensyn til eget utstyr og hadde noe nedsatt kortids- og langtidshukommelse. Denne pasienten hadde også lenger sykehusopphold.

En pasient fikk både *aortaventilimplantasjon* og *koronarbybypass operasjon*. Hun var 80 år gammel kvinne som fikk oppmerksomhetsvansker og viste psykomotorisk treghet, hun kunne falle ut under oppgavearbeid og ved spørsmål om årstall trodde hun året var 1977.

Perifer nerveskade

Dette var som nevnt fire pasienter, alle over 60 år, som opplevde en eller annen form for lettere perifere nerveskader. Det mest alvorlige tilfellet var hos en bypass operert mann med tidligere opplevd slag. Han fikk nedsatt sensibilitet for stikk og berøring på forsiden av nedre 2/3 av leggen man hadde høstet åre fra. Det sensoriske tapet var dog mer sokkeformet i foten. Pasienten hadde også betydelig tap av kraft i samme fot. De tre andre pasientene opplevde lettere nevrologiske fenomener slikt som redusert kraft og sensibilitet, i form av nummenhet og prikkninger, i hender.

Inndeling av de nevrologiske komplikasjonene	
Type 1 hjerneskade	0 (0.0 %)
Type 2 hjerneskade	6 (12 %)
Perifer nevropati	4 (8 %)
Kombinert type 2 hjerneskade og perifer nevropati	1 (2 %)
Total forekomst av nevrologiske utfall	20 %

Type 1 hjerneskade: dødsfall, slag, TIA, koma

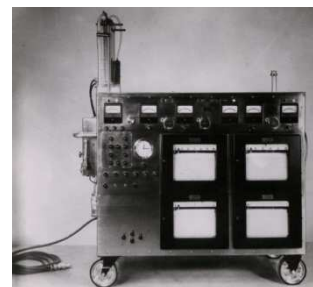
Type 2 hjerneskade/encefalopati: desorientering, konfusjon/delir, hukommelsessvikt, anfall uten påvist fokal skade, sakte oppvåkning, komatøs

4 BAKGRUNN

*«Many are the trusts I've had
With the mortals here,
Their bodies offered to my trust,
To cut and sew and maybe cure»*

John Heysham Gibbon, Jr., 1960

Dr. John Heysham Gibbons Jr. ⁽⁹⁾ blir sett av mange som oldefaren til Hjertelungemaskinen, og det er ikke uten grunn. 3.oktober 1930 jobbet John Gibbons med en pasient som hadde lungeemboli. Uheldigvis fikk denne pasienten senere samme natt komplikasjoner og stoppet å puste. Sjefen til Gibbons igangsatte straks en operasjon for å fjerne embolien, men pasienten klarte seg ikke. Siden hjertet hadde stanset, hadde pasientens blod vært uten oksygen altfor lenge. John Gibbons var vitne til denne tragiske episoden, og startet arbeidet med å utvikle en maskin som kunne fungere som en substitutt for hjertet og lungene. Denne maskinen skulle re-oksyginere det gamle blodet og pumpe det tilbake i pasienten mens man samtidig opererte på hjertet. Gibbons hypotese om maskinens nødvendige deler for å gjøre den formålstjenlig, var at den måtte bestå av minst fire hovedkomponenter: en oksygenator for å re-oksyginere deoksyginert blod, et reservoar for blod, en pumpe for å holde blodet i bevegelse og en temperaturregulator for blodet i reservoaren. 6.mai 1953 ved Jefferson Medical College Hospital, lukket Dr. John Heysham Gibbon Jr. og hans kolleger, med hjelp fra Hjertelungemaskinen «Model 2» (avbildet), en alvorlig septum defekt mellom atriene til hjertet hos en atten år gammel jente. Dette var den første vellykkede hjerteoperasjonen med bruk av hjertelungemaskin i menneskets historie. Jenta var koblet til maskinen i hele tre kvarter og i tjueseks minutter av disse var hun totalt avhengig av maskinens kunstige hjerte- og lunge funksjon.



I dag, hele åtti år senere, lever John Heysham Gibbons, Jr., idè i hjertet av alle medisinere uansett fagfelt - nemlig ideen om det påtrengende behovet for en kunstig erstatter av hjertet og lungene når disse svikter, når disse er satt ut av funksjon mens håp om liv fortsatt er til stede.

Utviklingen av hjertelungemaskinen har definitivt reddet mange liv. Spesielt i feltet hjertekirurgi har denne maskinen vært avgjørende for dets utvikling. Men samtidig som man adopterte hjertelungemaskinen og antall hjerteoperasjoner skjøt til værs, har også mengden postoperative nevrologiske komplikasjoner øket. Det dreier seg om komplikasjoner som går fra subklinisk kognitiv dysfunksjon til delirium, fra nummenhet i lillefinger til kraftløshet i legg, fra fokalt slag til koma eller død. Helt siden 1980-tallet har man i økende grad forsket på hjertelungemaskinens betydning for utviklingen av nevrologiske komplikasjoner etter hjertekirurgi. Vi skal se etter hvert at hjertelungemaskinen har fått ufortjent mye skyld i

oppståtte postoperative nevrologiske komplikasjoner. Kanskje er det heller slik at bruken av hjertelungemaskinen har gitt oss større muligheter i hjertekirurgi-feltet, vi opererer stadig flere og at det nødvendigvis må være flere faktorer som bidrar til nerveskade? Uansett faktor, er det helt sikkert at hjernen vår er et svært komplekst organ og at selv små skader kan gi utslag i form av symptomatisk og funksjonelt tap. Regional hypoperfusjon, ødem, mikroemboli, sirkulerende cytotoxiner og små forandringer i blodsukker, insulin eller kalsium kan forandre kognitiv funksjon som er alt fra finurlig til svært alvorlig komplikasjon. En liten 2-mm infarkt kan gi atferdsendring, fysiologisk eller fysisk funksjonsforandring som kan forbigå enhver, aksepteres eller kompromittere pasientens livskvalitet i høyeste grad. Samme lesjon flyttet halvt cm bort kan gi katastrofalt slag. Med andre ord er hjernen et sensitivt organ og ved siden av hjertet, det organet i kroppen som er desidert viktigst å beskytte (3, kapittel 4)

5 NEVROLOGISKE SKADEMEKANISMER⁽²⁾ (3, kapittel 5)

Det finnes tre hovedforklaringsmekanismer for hjerneskode etter hjerteoperasjoner: *hjerneembolier* (makro- og mikroembolier), *hypoperfusjon* (som sekundært til embolier, hypotensjon, shunting og vannskille-områder) og *inflammatorisk respons*. Sistnevnte er spesielt relatert til bruk av hjertelungemaskinen, som når koblet til kroppen, fører til en tilnærmet fullkroppsinflammasjon med aktivering av kallikrein-kinin systemet og komplementsystemet. Man kategoriserer postoperative nevrologiske komplikasjonene i tre grupper: type 1 hjerneskode, type 2 hjerneskode og perifer nevropati.

5.1 Type 1 hjerneskode

Type 1 hjerneskode, eller fokal hjerneskode, dreier seg om de mest alvorlige skadene; slag, koma, TIA, oftalmologiske skader og lignende. Den postoperative insidensen for den type skade varierer betydelig med type kirurgi som utføres. Den øker for eksempel når standard koronar bypass kombineres med andre prosedyrer. En gjennomsnittsinidens for postoperativ slag ligger på 4.7 %, mens den er på 3.7 % for standard koronar bypass, 2.9 % for klaffekirurgi, 6.2 % når bypass kombineres med klaffekirurgi og 7.0 % ved aorta kirurgi. Mesteparten av type 1 hjerneskode er forårsaket av intraoperativ hypoperfusjon eller embolier. Embolisering skjer under manipulasjon av hjertet og de store thorakale kar, så vel som via vibrasjonskrefter i blodkarenes punksjonssteder. Vibrasjonskrefter øker under enhver manipulasjon av blodårer, men spesielt kraftig økning oppstår under innsettelse og fjerning av aorta-klemmen.

Makroembolier er oftest fragmenter som løsnes fra ateromer i aorta og store kar i hals og hode, fra kalsifiserte klaffer, kanylering og tubasjon i aterosklerotiske kar eller fra hjertet. Det er viktig å huske at slag i det sene postoperative forløpet er oftest relatert til embolisering fra hjertet, oftest etter atrieflimmer.

Luft, aterosklerotiske fragmenter og fett er de vanligste formene for mikroemboli som gir hjerneskode. Luftembolier kommer inn i sirkulasjonen via åpne hjertekamre eller steder for kanylering eller anastomosering. De gjør skade ved at de fører til utskillelse av cytotoxiske frie radikaler fra endotel – altså inflammasjon. Obduksjonsstudier av hjernen har vist at de fleste pasienter, om ikke alle, som går gjennom koronar bypass operasjon har diffust spredte SCADs i hjernevev. SCADs står for *small capillary and arteriolar dilatations* og er hovedsakelig forårsaket av lipidembolier, altså de er avstøp av disse. SCADs er spesielt assosiert med bruken av kardiotomi og øker derfor proporsjonalt med tiden pasienten er koblet til hjertelungemaskinen.

Signifikant hypoperfusjon under hjertekirurgi øker oddsen for postoperativ slag og andre nevrologiske skader. Pasienter som får et fall i blodtrykk på 50mmHg eller mer i minst 10 minutter har fire ganger så stor sjanse for postoperative nevrologiske komplikasjoner. Anemi gir også hypoperfusjon. Pasienter med kronisk hypertensjon og endret cerebral autoregulering som følge av aterosklerose (altså den vanligste pasientgruppen i voksent hjertekirurgi) tåler ikke så godt perfusjonstrykk som faller under 50mmHg i motsetning til friske. Noen områder i hjernen som hippocampus, purkinjeceller i lillehjernen, periventrikulær hvit substans, striatum (nucleus caudatus og putamen i basalgangliene), thalamus og vannskille-områder er spesielt sårbare for hypoperfusjon. Denne spesielle, eller selekterte sårbarheten kan resultere i typisk utseende iskemiske lesjoner («rød celle forandring» med redusert kjernestørrelse og cytoplasmatiske eosinofili) når hjernen blir utsatt for global hypoperfusjon. I nevropatologi kalles prosessen for *selektiv neuronal død*. Vannskilleinfarkter innebærer ischemisk skade i grenseområder med god arteriell blodforsyning, som parieto-occipital konveksiteten og cerebellopontine vinkelen. I ikke-kardielle slagpopulasjoner er vannskilleinfarkter sjeldent (2-5 %), mens over halvparten av slagtilfellene etter hjertekirurgi er av type vannskille-infarkter (!). Slike infarkter etter hjerteroperasjoner er forbundet med seks ganger hyppigere bruk av rehabiliteringstjenester, 12 ganger hyppigere bruk av langvarig pleiesenter og 19 ganger hyppigere død på sykehus.

Ved sirkulasjonsstans er det viktig å huske at dersom den blir for langvarig, vil blodårene i hjernen trekke seg sammen og øke karmotstanden. Når cardiac output gjenopprettes, vil den etablerte karmotstanden føre til at blodsirkulasjonen i hjernen forblir uadekvat en stund. I en slik hjerne skjer nervecelledød ved autolyse, imotsetning til ischemi.

5.2 Type 2 hjerneskader

Med *type 2 hjerneskader*, eller globale hjerneskader, menes delirium, anfall uten fokal skade, ny-oppståtte endringer i pasientens intellekt, hukommelsesproblemer, agitasjon, desorientering, koma og lignende. Insidensen, også for postoperative type 2 hjerneskader, varierer med type kirurgisk prosedyre som gjennomføres. Gjennomsnittlig insidens angis å være rundt 15.1 %, angitt cirka 13.7 % for standard koronar bypass, 14.4 % for klaffe kirurgi og 23.8 % når koronar bypass kombineres med klaffekirurgi. Disse pasientene har lengre opphold på sykehus og andre helseinstitusjoner. I motsetning til type 1 hjerneskader, er ikke de prediktive faktorene som ligger til grunn for slike skader helt godt ferdigbeskrevet. Det gjør det vanskeligere å introdusere forebyggende tiltak mot denne type skader. En rekke risikofaktorer har likevel større nettobidrag enn andre. Det dreier seg for eksempel om perioperativ mikroembolisk last, genetiske faktorer som glykoprotein 3a reseptor – mutasjon, alvorlighetsgraden av nyoppståtte iskemiske skader, tiden man er koblet til hjertelungemaskinen, hypertensjon, carotis karsykdom, ko-infeksjon, tidligere slag, underliggende lungesykdom, postoperativ hypertermi, medikasjon, kroppens eget inflammatoriske respons til operasjonen og selvfølgelig høy alder. Hos pasienter med delirium har man sett at alder er en prediktiv faktor som veier tyngst, etterfulgt av tidligere oppstått nevrologisk skade. Dernest kommer tidligere organiske hjernesykdommer, signifikant høyt alkohol konsum, kar-sykdommer, nyresvikt, leversvikt og stoffskiftesykdommer.

Epileptiske anfall forekommer hos 0.5 - 3.5 % av pasientene og er relatert til hypoksi, metabolske forstyrrelser og medikament toksisitet (anestetika). Kognitiv svekkelse er svært vanlig i det akutte postoperative forløpet, og kan være relatert til bruken av anestetika og smertebehandling samtidig som pasient-relaterte variabler spiller en stor rolle. Man mener at postoperativ kognitiv svekkelse er en forbigående og reversibel komplikasjon der de aller fleste pasientene kommer seg tilbake til preoperativ baseline etter 3-12 måneder. Basert på

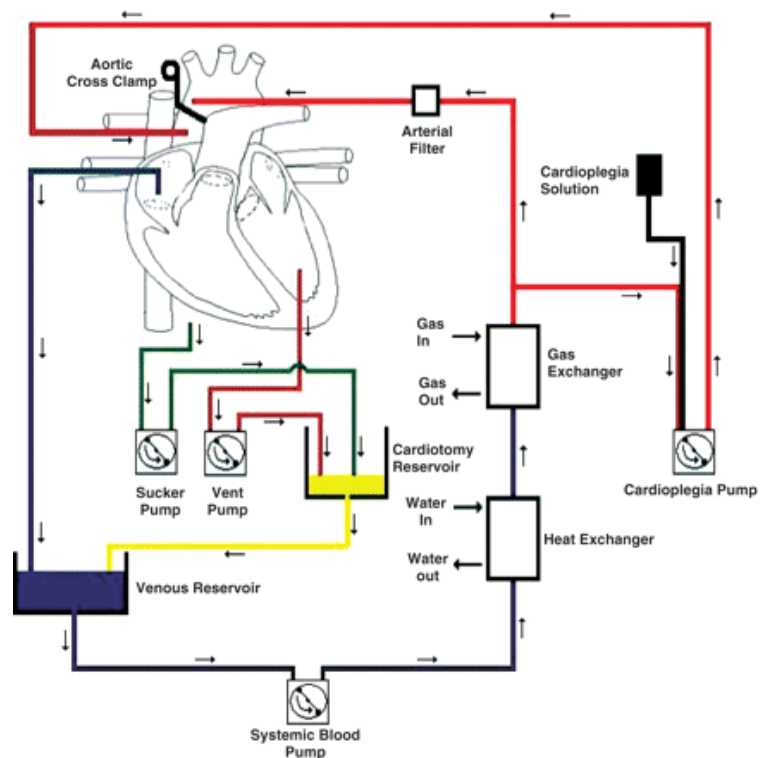
tilbakemeldinger fra familiemedlemmer og pasienter er de vanligste komplikasjonene i denne gruppen konsentrasjons- og hukommelsesproblemer. Koma kommer av diffus systemisk anoksi, store slag, anfall eller alvorlige metabolske forstyrrelser.

5.3 Perifer nevropati

Når det gjelder *perifer nevropati*, er det alt i alt vanligere med brachialis-affeksjon enn isolerte ulnaris skader. Man vet at sensoriske fenomener i 4. og 5. finger kan komme så vel som av isolert skade i n. ulnaris, som av skade i de lavere brachialis røttene. Sistnevnte er vanligst for våre pasienter og skyldes vanligvis langvarig strekkskade som følge av stillingen pasienten får på operasjonsbordet. Disse symptomene pleier å gi seg innen 3 uker, og man regner med, at det i så fall må skyldes skade på myelinskjeden. Dersom pasientens tilstand ikke bedrer seg innen utløpet av uke 3, er det sannsynlig at skaden har skjedd på aksonalt nivå. Dette er sjeldnere, men mistanke bør utløse snarlig elektromyografisk undersøkelse. N. phrenicus kan også komme i skade, spesielt under avkjøling av hjertet. Typisk skjer det på samme side der det er gjort en anastomose med a. thoracica interna. Skade av denne type har blitt betydelig redusert med bedre kirurgiske prosedyrer. Skade på fremre intercostal nerver kan komme når man høster a. thoracica interna og viser seg klinisk ved nummenhet, ømhet og brennende følelse i huden på affisert område. Dette kan persistere i 5-28 måneder eller mer.

6 HJERTELUNGEMASKINEN

Moderne hjertelungemaskiner er komplekse maskiner som gir bedre livskvalitet og overlevelse til hjertepasienter verden over (3, kapittel 2). Med bruk av hjertelungemaskin kan man operere på hjertet i et bevelegsfritt og blodfattig kirurgisk felt. Blodet følger gravitasjonskraften, og strømmer fra hjertet og lungene via koblede venøse tuber til et blodreservoar. En pumpe og en oksygenator er mellomledet mellom oksygenfattig venøst blod og oksygenrikt arterielt blod som da returneres til kroppen (se illustrasjonen). Maskinen skal sirkulere blodet vårt, oksyginere det, lagre det, reinfundere det i kroppen, ikke lekke og samtidig være i stand til å filtrere bort rusk og embolier som oppstår underveis. Spørsmålet er om de medisinske «kostnadene» står i forhold til nytten. Her velger jeg å konsentrere meg om følgeeffekter på nervesystemet, spesielt sentralnervesystemet.



For å forstå hvorfor hjertelungemaskinen kan bidra til skade på nervesystemet og ikke minst andre kroppsorganer, må man sette seg inn i teori om hjertelungemaskinen. Når man setter i gang en hjertelungemaskin primes den vanligvis med en krystallloid-holdig væske som har en osmolaritets- og elektrolyttinnhold tilnærmet lik plasma, og en kolloiditet som ligner til en viss grad plasmaets onkotiske trykk. Denne væsken kan tilsettes mannitol (f.eks for ødemreduksjon, diurese, fri-radikal scavanger), natrium bikarbonat (bufrer oppløsningen),

heparin og blod dersom det skulle være behov. Før man kobler hjertelungemaskinen til pasienten, blir pasientens blod heparinisert og man etterstreber en aktivert koagulasjonstid >480 s for å oppnå maksimal hemming av trombin generering. Man åpner opp et vindu til hjertet ved median sternotomi og deretter kobler fleksible tuber til aorta ascendens og høyre atrium eventuelt til v. cava inferior og superior. Det finnes flere alternative kanyleringspunkter. For den venøse tuben er størrelsen på diameteren avgjørende for å oppnå god venøs drenasje idet væskens viskositet og tubelengde er indifferente faktorer. Størrelsen på den arterielle tuben er mindre viktig da blodet kan pumpes ved relativt høyt oksygentrykk, angivelig 160-180mmHg. En økning av trykk utover dette kan forårsake turbulens på grunn av små diametere i tubene. Etter at man har koblet til tubene, slippes vene- klemmen og man øker pumpekraften inntil ønsket blodstrømningshastighet er oppnådd. Videre er det essensielt å opprettholde adekvat venøs drenasje i reservoaret for å opprettholde basal sirkulasjon og for å hindre dannelse av luft embolier. Hvor effektivt blodstrømmen er, monitoreres ved å beregne helkropps oksygen forbruket. I regnestykket tar man hensikt til pasientens alder, størrelse, temperatur, total hemoglobin, oksygen behov, forskjeller mellom arteriell og venøs oksygen innhold, cardiac output og annet. Under bruk av hjertelungemaskinen er hjertet i risiko for å dilateres for mye, og det kan oppstå potensielt irreversible skader. Dette skyldes blod som kommer fra bronkiale og koronare kar tilbake til hjertet. Dette overskuddsblodet kan potensielt vaske ut kardioplegiløsningen og re-starte hjertets elektriske aktivitet. For å unngå slike problemstillinger er det avgjørende med riktig plassering av tubene, adekvat perfusjonstrykk og nok blodstrøm. Når operasjonens slutt må ventilasjonsstøtte verifiseres, vene-klemmen settes tilbake og volumet i hjertelungemaskinens kretsløp tilbakeføres pasienten inntil et ønsket fylningstrykk er oppnådd. Den initiale hepariniseringen blir reversert med protamin sulfat. Man kobler av hjertelungemaskinen når man er sikker på at den kirurgiske prosedyren som var ment å utføres er komplett, pasienten er re-oppvarmet, har fysiologiske og hematologiske verdier innenfor normalen og et normalt EKG.

6.1 Hjertelungemaskinens viktigste komponenter

I årene som har gått siden Gibbons gjennomførte sin første hjerteoperasjon med en hjertelungemaskin til i dag, har hjertelungemaskinen vært utsatt for en rekke forbedringer. Man har forstått at visse komponenter er avgjørende bidragsfaktorer til organkomplikasjoner og man har jobbet intensivt med å forbedre disse. Under gjengir jeg en del av komponentene som har vært gjennom en forbedringsprosess. (Følg gjerne med illustrasjonen på side 7.)

En *oksygenator* brukes i prinsippet for gassutveksling ved å la blodet komme i kontakt med oksygenrikt atmosfære. Historisk sett har utviklingen gått fra såkalte disk-oksygenatorer (der blodfilm var i direkte kontakt med oksygen) og boble oksygenatorer (der oksygen bobles gjennom blodet fortsatt i direkte kontakt, med massive luftembolier som følge) til dagens membran oksygenatorer. Ved sistnevnte skjer gassdiffusjonen primært gjennom en membran. Det finnes ulike modeller av slike membraner, men to hovedgrupper er platemembraner og fibermembraner. Platemembraner deles igjen i mikropore-membraner og silikon-membraner. Mikropore-membranen består av 0.05 – 0.3 µm store porer som tillater initialt en direkte interaksjon mellom blod- og gassfase inntil det danner seg en tynn proteinfilm. Problemet oppstår når plasma begynner å lekke som følge av at mikroporene adsorberer proteinfilmen og dermed mister sin hydrofobi – slikt reduseres gassdiffusjonsevnen. Silikon membraner har den evnen at de hindrer plasmalekkasje. Fibermembraner består av mikroporer av polypropylen- eller polymetylpenten materiale, og tillater stor overflate-blodvolum ratio. Etter at de nyeste fibermembran-oksygenatorene kom

i bruk, har mengden plasmalekkasje blitt redusert, cerebrale embolier signifikant redusert og i tillegg er det antydning til at inflammasjonssystemet blir aktivert i mindre grad.

Uansett type oksygenator er gassutvekslingen mindre effektiv gjennom en oksygenator enn lungene våre. Først og fremst skyldes dette at diffusjonsavstanden er større – cirka 200µm sammenlignet med 10µm i alveolene. Overflatearealet er også mindre, cirka 1.7-3.5 m² sammenlignet med 70-100 m² i lungene våre. For å kompensere for dette trenger man høyere PO₂- gradient og i noen grad også høyere PCO₂- gradient. Men en kunstig lunge er mer gasspermeabel for CO₂ enn O₂. Til eksempel har silikon membraner en CO₂:O₂ transmisjonsratio på 5:1. Diffusjon av CO₂ er også, i motsetning til diffusjon av O₂, mindre forutsigbar. Dette skyldes at PCO₂ oppfører seg mer ustabil i gassfase og at CO₂ finnes i flere former deriblant som plasma bikarbonat-ioner. Dette kan være et problem for den intraoperative syre-base reguleringen. Det er mulig å redusere variasjonen i PCO₂ ved å øke ventilasjonshastigheten av gassene som entrer oksygenatoren.

For at blodet skal hele tiden føres tilbake til pasienten trenger man en mekanisk *pumpe*. En pumpe skal kunne generere adekvat hastighet og trykk. Den bør være laget av materiale som ikke tillater stase eller turbulens, og i tillegg ha mulighet for tilkobling av ekstrakorporeale tuber av ulik størrelse. Hemolyse-indeksen bør være lavest mulig. Det finnes hovedsakelig to typer pumper til bruk i hjertelungemaskinen – Roller-pumper og Sentrifuge-pumper. Roller pumper bruker PVC eller silikon bekledning i tubene og har rotatorer som tillater framover rettet transport av blod. Dette gir kontinuerlig levering av blodvolumer. Blodstrømmen vil avhenge av rotasjonshastighet, tubenes diameter og pumpehodets diameter.

Sentrifuge – pumper består av rotasjonsarmer som ved raske rotasjonsbevegelser er ment å bygge opp sentrifugekrefter i blodet. Disse kreftene overføres til kinetisk energi som gir fart og potensiell energi som produserer trykk. Sentrifuge – pumper er totalt avhengige av afterload. Enhver forandring i motstand og trykk ved inngangen og/eller utgangen av pumpen vil derfor endre blodstrømningshastigheten.

I dag er det ikke konkludert helt sikkert hvilken av pumpene er mest fordelaktig å bruke. Sentrifuge – pumper har den fordelen at de gir mindre inflammatorisk respons og kan være ideelle å bruke for pasienter som forventes å være avhengig av hjertelungemaskin i lenger tid.

Blod fra operasjonsfeltet returneres hjertelungemaskinen via kardiotomi, som er viderekoblet til et reservoar med *filter* som skal filtrere bort tilstrømmende fett-embolier, fibrin og kontaminasjonsprodukter. Gass-embolier (f.eks. via medikament injeksjoner og blodprøvetaking) og partikkelholdige embolier (f.eks. avløsnet materiale fra tuber og årevegg) er sterkt assosiert med organskade. Det har derfor vært et sterkt fokus på å utvikle bedre filtre til bruk i reservoarene. Såkalte arterie-filtre reduserer embolimengden betraktelig, spesielt når de med minst porediameter brukes (25 µm fremfor 40µm). De gir mulighet for at luftembolier holdes igjen i filteret, men jo høyere trykkgradient over filteret desto mer embolier slipper gjennom allikevel. Leukocyt-uttømmende filtre er alternativ type og er nye i bruk. De er assosiert med mindre leukocyt aktivering og etterfølgende reduksjon i inflammatorisk respons.

6.2 Det evige problemet

Tross alle tekniske forbedringer, er ikke hjertelungemaskinen helt fritatt ansvar for organskader etter hjerteroperasjoner. Dette skyldes den enkle forklaringen at blodet får lov til å stå i kontinuerlig kontakt med fremmed overflate, det er en stadig resirkulasjon og reinfusjon i kroppen – hele blodomløpet er altså under stress. Kroppen responderer på dette med forsvarsmekanismer som ligner inflammasjonsprosessen. De viktigste komponentene

som er involvert i denne prosessen er plasmaprotein systemer som komplementsystemet og celler som nøytrofiler, monocytter, endotel og i mindre grad blodplater. Disse skiller ut vasoaktive og cytotoksiske substanser som interagerer med spesifikke signalveier i celler i resten av kroppen, som igjen genererer mer vasoaktive og cytotoksiske substanser som sirkulerer fritt. Denne kroppsresponsen er et naturlig resultat av vårt forsvarssystem mot inntrengere og består både av pro- og antiinflammatoriske mekanismer som jobber balansert. Under bruk av hjertelungemaskinen er dette systemet likevel utsatt for overbelastning og kan komme ut av balanse. Endotel kan komme i skade, iskemiske lesjoner øker i størrelse og i verste fall kan det oppstå organdysfunksjon.

7 HVA MER ENN HJERTELUNGEMASKINEN?

Videre skal det fokuseres på andre parametere som også er viktige: nemlig andre embolikilder, temperaturregulering, blodgassregulering, farmakologiske intervensjoner, off-pump kirurgi og radiologisk bildediagnostikk.

7.1 Hvordan reduseres den emboliske lasten? (3, kapittel 14)

For å besvare dette spørsmålet er det lurt å se først på hva vi definerer som emboli. Tidligere definisjoner var bygget på partikkelstørrelse, men nyere og kanskje mer formålstjenlig definisjon bygger på selve konstruksjonen av embolier. Den deler embolier i biologiske, ikke biologiske og gassholdige. Biologiske embolier er slike som består av atherom, kalsium-, fibrin-, platecelle-, røde- og nøytrofilaggregater, kylomikroner og lipider. Ikke-biologiske embolier er de som består av PVC fragmenter, aluminium fragmenter, silikon, hanskepulver og bomullsfibre. Gassholdige eller luftembolier består av gasser som oksygen, nitrogenholdige gasser og CO₂. Alle disse typene har man funnet at genereres under hjerteoperasjoner, og man har per i dag metoder som kan redusere mengden effektivt. Vi så på hjertelungemaskinens rolle som produksjonssete for embolier. Nå skal vi se på et kanskje enda større utgangspunkt for embolisk materiale, nemlig aorta-atheromer. Aorta-atheromer øker med alderen og den enkeltes totale genetiske og sosiale bidragsfaktorer. De fleste tilfellene man er i risiko for embolisering fra aorta er under innsetting av tuber og plassering av aortaklemmen. Ved multipl klemmemetode er det en signifikant forskjell på postoperativ nevropsykologisk utfall ved 6 uker og 6 måneder sammenlignet med enkel klemmemetode. Dog var det ingen forskjell i forekomst av slag.

Man har også sett at stedet for kanylering er viktig. Når man setter inn kanyletippen distalt for venstre a. subclavia, reduseres mengden embolier signifikant kontra når man setter kanylen i aorta ascendens. Ved hjelp av intraoperativ tranøsofagial ekkokardiografi (TØE) eller epiaortal UL oppnår man en praktisk og realistisk tilnærming til identifisering av risikoområder enn ved å kjenne etter med fingertuppene. Off-pump kirurgi som i seg selv eliminerer risikofaktorer som kanylering og klemmesetting, har vist seg å redusere, dog ikke signifikant, den postoperative slagraten (1.8 % vs 2.5%). Man har også gjennomført en rekke studier som har sett på det nevropsykologiske utfallet etter off-pump hjertekirurgi. En av de største startet i 2002 og rekrutterte 281 pasienter som ble fulgt opp over en periode på 12 måneder. Data publisert fra denne studien tyder på at det ikke er signifikant *vedvarende* forskjell i nevropsykologisk utfall i off-pump gruppen versus on-pump gruppen.

En annen stor kilde til lipidholdige embolier er mediastinal blod som returneres hjertelungemaskinens kretsløp gjennom kardiotori. Hvis man tar i bruk celle-sparingssystemer (cell saver devices) kan det samlede blodet fra operasjonsfeltet blandes med heparinisert saltvann. Blodet vil så sentrifugeres og røde blodceller separeres fra plasma og avfallsstoffer. Så vaskes de røde blodcellene på nytt med saltvann for å fjerne gjenværende fett- og avfallsstoffer før alt samles i et reinfusjonssett. Celle-sparingssystemer

har vist seg å redusere effektivt forekomsten av ikke bare postoperative slag, men også av arrytmier, nyresvikt og hjerteinfarkt.

7.2 Hva med perioperativ kroppstemperatur? ^(3, kapittel 14)

Under hjerteoperasjoner med bruk av en hjertelungemaskin opererer man med systemisk hypotermi (28-34 °C) og denne skal beskytte både hjertet og hjernen. Målet er å senke basalmetabolismen. Men flere studier gjort på temperaturregulering under hjerteoperasjoner har hatt motstridende og inkonklusive resultater. I en studie på 1000 pasienter gjort av Martin og kolleger, ble det rapportert signifikant reduksjon i nevrologiske komplikasjoner og ikke minst slag ved bruk av tilnærmet normotermi, 35 °C, versus hypotermi 28 °C. I en annen studie på 1700 pasienter ble det konkludert ingen signifikant forskjell i de samme utfallene. Uansett hvor i skalaen vi er innenfor temperaturer på 28-35 °C, er en ting helt sikkert: cerebral hypertermi bør unngås. Cerebral hypertermi oppstår når hjernens arterielle temperatur øker over 37.5 °C. Perioperativt cerebral hypertermi øker alvorlighetsgraden av postapoplektisk skade, i tillegg til å øke nevropsykologiske komplikasjoner. Derfor skal man etterstrebe en mest mulig jevn temperaturøkning med det mål å ikke opphete hjernen.

I de senere år har man justert ned tiden man bruker på hjerteoperasjoner og dermed også varigheten av bruken av hjertelungemaskin. Dette er blitt gjort bl.a. ved å øke den arterielle *inflow*-temperatur til 38-39 °C. Slikt vil blodet varmes opp igjen raskere og reoppvarmingstiden blir kortere. Men rent kjemisk oppstår det for store temperaturgradienter i og mellom organene som tar tid for å utjevnes og er potensielt skadelig. Til eksempel gir rask reoppvarming (som ved bruk av høyere temperert tilbakeført blod) en temperaturgradient på 4-6 °C, mens sakte reoppvarming kun 2 °C gradient. Fordelen med sakte reoppvarming er at den gir mer helhetlig og jevn temperatur. Det har også vist å gi bedre kognitivt utfall ved 6 ukers oppfølging og en reduksjon i insidensen av utilsiktet cerebralt hypertermi. I en studie hvor man lot være å reoppvarme (kjernetemperatur 34 °C postoperativt) viste det seg at det ikke var forskjell i blodtap, postoperativt opphold, hjerteinfarkt, intubasjonstid og mortalitet mellom denne gruppen og den som fikk reoppvarming (37°C). Den umiddelbare insidensen for nevropsykologiske utfall var også redusert.

For å oppnå en god tilnærming til sann hjernetemperatur, er det anbefalt å måle O₂metning i v. jugularis eller ved nær-infrarød cerebral oxymetri hos pasienter i risiko for hjerneskade. V. jugularis mottar 99 % av cerebralt venøst blod og derfor er temperaturen i dette området mest likt hjernens. Det er denne verdien som bør være veiledende i en reoppvarmingsprosess. Nussmeier og kolleger har funnet at det er forskjell på 5 °C mellom temperaturer målt rektalt, i blæren og v.jugularis. Det kan i så fall tenkes at når rektal temperatur når 37°C under reoppvarming, er den i realiteten opptil 40 °C intrakranielt! Argumentene mot en v.jugularis kateter kan være at det er for ineffektivt og kostnadsfullt.

7.3 Hvordan reguleres blodgassverdier? ⁽¹³⁾

Regulering av syre-base parametere kan skje på to måter under hjerteoperasjoner: alfa-stat og pH-stat. Under pH-stat forsøker man å opprettholde PCO₂ – verdien normalt (40mmHg) ved å tilføre ekstra CO₂ under avkjølingsprosessen. Autoreguleringen er koblet av og cerebral blodstrøm er avhengig av PCO₂. Det foruroligende med pH-stat hos voksne pasienter som går gjennom hjertekirurgi, er den teoretiske muligheten for øket cerebral embolisering fra aorta ateromer under perioder med øket blodstrøm og perfusjonstrykk.

Vanligvis mottar menneskets hjerne hos en normotemperert våken person 14 % av cardiac output, som tilsvarer cirka 20 % av det totale oksygenforbruket. Under den hypotermie situasjonen (28-34 °C) mens man er tilkoblet hjertelungemaskinen, mottar hjernen 5-7 % av cardiac output med alfa-stat. Med alfa-stat opprettholdes hjernens basale metabolisme og

blodforsyning ved hjelp av autoregulering alene. Autoregulering virker ikke ved blodtrykk <50mmHg eller >150mmHg, ei heller ved dyp hypotermi (15-20°C).

Under ideelle omstendigheter gir alfa-stat bedre kontroll over cerebral blodstrøm og begrenser den mikroemboliske lasten. På en annen side er dagens voksne pasientpopulasjon for hjertekirurgi eldre, har utbredt atherosklerose og høyt blodtrykk – alt av dette sannsynliggjør tapt, eventuelt, redusert autoreguleringsfunksjon.

7.4 Hvordan kan man farmakologisk redusere hjerneskode? (3, kapittel 15)

Barbiturater har lenge vært benyttet i hjerteoperasjoner pga nevroprotektive hensikter. Barbiturater virker ved å øke cerebral metabolsk suppresjon og er en slags «fri radikal scavenger». Høydose barbiturater reduserer hjerneaktiviteten til det minimale og samtidig hemmer anfallsutvikling. Det har blitt gjort en rekke studier på bruken av barbiturater under hjerteoperasjon. Den aller første prospektive randomiserte studien på barbiturater i hjertekirurgi var gjort på 182 pasienter som hadde bypass operasjon. Intervensjonsgruppen fikk thiopental for å holde EEG isolektrisk fra tiden før aorta kanylering inntil avkoblingen av hjertelungemaskinen. Utfallet var nevropsykiatrisk dysfunksjon målt på dag 1 og dag 10 postoperativt. Man fant ingen forskjell mellom gruppene på dag 1, men intervensjonsgruppen hadde signifikant reduksjon i postoperativ nevropsykiatrisk dysfunksjon på dag 10. Sekundære utfall viste på en annen side større behov for inotrope tiltak, forlenget oppvåkning og lengre ekstubasjonstid i intervensjonsgruppen. En liknende studie ble gjort på thiopenthon og inkluderte 300 pasienter som skulle ha bypass operasjon. Utfallet var forekomst av ny oppstått hjerneslag. Man fant ingen signifikant forskjell mellom intervensjonsgruppen og kontroll gruppen. Men det ble gjenrapportert lengre oppvåkningstid og større inotrop støttebehandling.

Propofol har også blitt vist å virke antiinflammatorisk, nevroprotektiv med samtidig «fri radikal scavenger» egenskaper. I en randomisert studie på 30 pasienter viste propofol å føre til redusert cerebral blodstrøm og oksygenforbruk sammenlignet med kontroll gruppen. Dog var det ikke vist noe signifikant forskjell i klinisk utfall. Dette resultatet ble gjenrapportert i en større studie på 225 pasienter som skulle se på postoperativ nevropsykomotorisk dysfunksjon, depresjon og angst. Annen observasjonsstudie viste at propofol gir mindre myokard depresjon og raskere oppvåkning, men heller ikke denne studien kunne vise til at propofol hadde noe effekt på postoperativ nevrologisk status.

Inhalasjonsanestesi gir bedre utfall i laboratoriestudier når det gjelder både fokal og global ischemi. I rotte-modeller for fokal cerebral ischemi har inhalasjonsanestetika som halotan, isofluran og sevofluran vist å redusere kortikal infarkt volum. Desfluran er også vist å bedre nevrologisk utcome i grisemodell med koblet hjertelungemaskin sammenlignet med fentanylbasert anestesi. Den positive effekten av inhalasjonsanestetika når det gjelder nerveproteksjon kan skyldes redusert energibehov, redusert glutamat eksotoksitet, regulering av postischemisk intracellulær Ca^{2+} - respons og prekondisjoneringseffekt. Det mangler fortsatt kliniske studier gjort i dette området.

Steroider har evnen til å redusere kroppens inflammatoriske respons. Når vi har snakket om inflammasjonsprosessen assosiert med hjertelungemaskin, er det rasjonelt å spørre seg om steroider har en rolle i hjertekirurgi. Steroider hemmer nedbrytning av fosfolipider i cellemembraner, reduserer ødem dannelse og virker som «fri radikal scavengere». Høydose-metylprednisolon har i tillegg vist seg å ha direkte nevroprotektiv effekt ved å hemme lipid peroksidasjon – en prosess som vanligvis fører til celledød og celledød.

Langley og kolleger gjorde en randomisert studie på gris der dyrene ble gitt høydose metylprednisolon rett før anestesiinnledningen. Den cerebrale blodstrømmen og metabolismen ble gjenopprettet raskere postoperativt i intervensjonsgruppen. To andre studier, også gjort på gris, sammenlignet effekten av høydose-metylprednisolon gitt tidlig preoperativt med steroider gitt som blanding i oppløsningen til hjertelungemaskinen. Steroider gitt tidlig preoperativt førte til signifikant reduksjon i total kroppsødem, så vel som redusert cerebrovaskulær lekkasje og forbedret immunohistokjemisk bilde av nevroner. Det har også vist seg at det ikke er noe forskjell mellom ingen steroider og steroider som en del av oppløsningen til hjertelungemaskinen. Lodge og kolleger gjorde en studie på gris for å undersøke tiden man skal administrere steroider på. De målte inflammasjonsmarkører. Det viste seg at utfallet var signifikant bedre i gruppen som mottok steroider tidlig preoperativt før hjertelungemaskinen. En liten randomisert studie ble også gjort på mennesker. Dette var pasienter som skulle ha bypass operasjon og som mottok høydose-metylprednisolon før kobling til hjertelungemaskin og inntil 24 timer postoperativt. Det ble funnet en signifikant reduksjon i cytokin- og interleukin nivåene hos intervensjonsgruppen. Studie utført på barn som skulle ha åpen hjertekirurgi og som fikk en bolus av deksametason før koblingen av hjertelungemaskinen versus placebo viste at intervensjonsgruppen hadde signifikant reduksjon i cytokin nivåer, trengte mindre væske tilførsel og hadde kortere tid med mekanisk ventilasjon postoperativt.

Det synes derfor at høydose-steroider gitt preoperativt kan være nervebeskyttende. Det trenges likevel flere studier på dette området. Man er spesielt bekymret for den samtidige utviklingen av hyperglykemi ved tilførsel av steroider.

Et vanlig medikament som brukes ved Oslo Universitetssykehus for å forebygge postoperativ tromboemboli og som også kan brukes i forbindelse med cerebrale komplikasjoner etter hjertekirurgi er *Reomacrodex*. Reomacrodex er en kolloidosmotisk dekstranoppløsning og er sådan volumekspanderende. I en systematisk gjennomgang av 18 kliniske studier på volum ekspanderende og/eller blodfortynnende behandling ved akutt hjerneslag, så man primært på veneseksjon og plasma ekspansjon som metoder. 10 av disse brukte volumekspanderende midlet dekstran alene. Det ble ikke funnet noe statistisk signifikant fordel med bruken av noen av metodene. Seks av studiene så også på venøse tromboemboliske hendelser som utfall og fant at det var en tendens mot reduksjon i DVT og/eller lungeemboli ved 3 og 6 måneders oppfølging. De fant ingen økning i risiko for alvorlige kardiogene hendelser hos intervensjonsgruppen.

Bruk av «frie radikal scavengere», manitol, antiepileptika, høydose systemisk lidokain, kalsineurin hemmere, erythropoietin, Ca^{2+} kanal-blokkere og beta-blokkere er mer kontroversielle og eksperimentelle for tiden.

8 OFF – PUMP KIRURGI (3, kapittel 16 og 3 m.f.)

I de siste årene har insidensen av nevrologiske komplikasjoner falt betydelig. Likevel er det fortsatt cirka 2 – 5 % av hjertekirurgiske pasienter som opplever slag postoperativt, og hele 20-40 % opplever nedgang i kognitiv funksjon ved 1 måned eller senere postoperativt. Man har tradisjonelt assosiert slag og kognitiv dysfunksjon med bruken av hjertelungemaskin og derfor prøvd å utvikle teknikker hvor man opererer uavhengig av denne maskinen. Men hva er evidensen for at det faktisk er sammenheng mellom bruk av hjertelungemaskin og forekomst av uheldige nevrologiske sekveler? Vi har allerede gått gjennom en rekke andre bidragsfaktorer og kan nå se at postoperative nevrologiske komplikasjoner har en mer nyansert forklaringsmodell. Her skal vi likevel fokusere på det interessante feltet i hjertekirurgien, nemlig å operere uten hjertelungemaskin! Har det noe for seg?

Initialt ble det publisert en rekke studier som favoriserte off-pump kirurgi, men disse studiene var svært utsatt for seleksjonsbias som følge av både studiedesign (oftest observasjons- og retrospektive) og noe entusiastiske forfattere. Off – pump kirurgi innebærer hjerteoperasjon uten bruk av hjertelungemaskin, det vil si operasjon utført på et bankende hjerte. Etter 2001 utføres cirka 25 % av koronare bypass operasjoner i USA på et bankende hjerte. Det utfordrende med off-pump kirurgi er at det er teknisk sett mer krevende. Det er for eksempel vanskeligere å utføre distale anastomoser på et hjerte som slår og man risikerer at revaskulariseringen blir inkomplett. Det kan også være vanskelig å fremlegge baksiden av hjertet.

Cerebral hypoperfusjon forekommer oftere ved off-pump kirurgi enn on-pump kirurgi. Dette skyldes at dislokasjon av hjertet, som i seg selv skjer oftere under off-pump kirurgi, gir obstruksjon av venøs tilbakestrøm. Siden det cerebrale perfusjonstrykket avhenger av arterielt og sentralvenøst trykk, vil sentral venøs hypertensjon gi cerebral hypotensjon. På den annen side er det flere måter hjernen er utsatt for hypoperfusjon under hjertekirurgi enn som følge av endringer i perfusjonstrykk. Off-pump kirurgi har den fordel at man benytter normotermi som standard. På denne måten unngår pasienten reoppvarming og alle komplikasjoner forbundet med det. Under off-pump kirurgi trenger man heller ikke å fortynne blodet. Ved bruk av hjertelungemaskin må man tilsette 2-3 L krystalloid eller kolloid væske i kretsløpet. Man får en betydelig hemodilusjon som er assosiert med dårligere nevrokognitivt utfall hos eldre. Under on-pump kirurgi løser makroembolier fra ateromatøse plakker i aorta ascendens som følge av aorta manipulasjon med kryss – klemme, side – klemme og kanylering. Man unngår disse teknikkene når man ikke bruker hjertelungemaskin. Risikoen for makroembolier er derfor betydelig redusert ved off-pump kirurgi. Også antall mikroembolier er betydelig høyere under on-pump kirurgi.

8.1 Diskutabel og risikabel: fortsatt umoden?

Feltet off-pump kirurgi er ikke ferdig utforsket. Det har etter hvert blitt gjennomført en rekke randomiserte kontrollerte studier med det formål å undersøke forekomst av nevrologiske komplikasjoner etter on-pump hjertekirurgi sammenlignet med off-pump kirurgi. Studiene seg imellom har hatt motsigende resultater. I tillegg har pasientpopulasjonen inkludert i studiepopulasjonen oftest vært for liten, noe som gjorde disse studiene sårbare for statistiske feil. For å overkomme disse begrensningene ved studiene, ble derfor relevante randomiserte kontrollerte studier gjennomgått systematisk og man lagde metaanalyser.

Under vises det til en rekke av disse metaanalyser og enkeltstudier:

"Kognitiv utfall etter off-pump og on-pump koronar kirurgi" en randomisert studie, 2002. Studien var gjennomført i Nederland på bypass-opererte pasienter mellom 1988-2000. Det kognitive utfallet ble undersøkt av psykologer blindet for randomisering. De brukte 10 nevropsykologiske tester før og etter kirurgi. Livskvalitet, forekomst av slag og total mortalitet ved 3- og 12 måneders oppfølging var sekundære utfallsmål. Etter 3 måneders oppfølging kunne man undersøke det kognitive utfallet hos 248 pasienter. Studien fant ikke noe signifikant forskjell mellom on-pump og off-pump bypass kirurgi, verken i livskvalitet, slag rate eller den totale mortaliteten ved 3 og 12 måneder.

"5 års kognitive og kardiogene utfall etter off-pump koronar bypass sammenlignet med on-pump kirurgi" Octopus studien, en multisenter-randomisert kontrollert studie i Nederland med 281 lavrisiko pasienter i perioden 1998 – 2000. Kognitiv status etter 5 år var målt av psykolog blindet for randomisering. Verktøyet var 10 ulike nevropsykologiske tester. Sekundære

utfallsmålinger var forekomst av kardiovaskulære hendelser (slag, hjerteinfarkt og koronar reintervensjon), angina og livskvalitet. Studien konkluderte med at hos lavrisiko pasienter er det ingen effekt å oppnå med off-pump kirurgi sammenlignet med on-pump kirurgi.

"Comparison of cerebral embolization during off-pump and on-pump coronary artery bypass surgery" en multisenter studie ved Oslo Universitetssykehus, 2006. Populasjonen besto av 52 pasienter, derav 29 off-pump-pasienter. Disse ble monitorert med transkraniell UL- Doppler intraoperativt. Studien konkluderte med at off-pump kirurgi reduserer signifikant andelen intraoperativ cerebral mikroembolier. Studien klarte ikke å demonstrere at dette ga klinisk signifikant reduksjon i forekomst av kognitiv dysfunksjon eller slag. ⁽⁴⁾

"Off-pump koronar kirurgi for å redusere mortalitet og morbiditet" metaanalyse 2005. Det ble inkludert 37 randomiserte kontrollerte studier (n=3449) og 22 risiko justerte observasjonsstudier (n=293 617). De randomiserte kontrollerte studiene fant ikke statistisk signifikant reduksjon i umiddelbar mortalitet og morbiditet annet enn en reduksjon i atrieflimmer ved bruk av off-pump teknikk. Ved to års oppfølging var off-pump kirurgi assosiert med en tendens til redusert mortalitet, men også økt behov for nye revaskulariseringer.

"Reduserer off-pump koronar bypass kirurgi mortalitet, morbiditet og ressurs forbruket når sammenlignet med konvensjonell bypass?" metaanalyse, 2005. 37 randomiserte studier var inkludert (n=3369). Man fant ikke noe signifikant forskjell mellom de to ulike metodene i mortalitet ved 30 dager postoperativt. Heller ikke forekomst av hjerteinfarkt, slag, nyre dysfunksjon, intraaortal ballong innsetting, sårinfeksjoner, re-torakotomi, reintervensjon var signifikant forskjellig. Man fant derimot at off-pump koronar bypass kirurgi reduserer signifikant forekomsten av atrieflimmer, bruk av inotrope agens, lungeinfeksjoner, ventilasjonstid, tiden i intensiv enhet og den totale tiden man er på sykehus. Ett års-direkte kostnader var generelt sett høyere for konvensjonell kirurgi sammenlignet med off-pump kirurgi. Den nevrokognitive funksjonstesten var inkonklusiv.

"Off-pump kirurgi er assosiert med redusert forekomst av slag og annet morbiditet sammenlignet med tradisjonell on-pump koronar bypass kirurgi" metaanalyse, 2006. Man så på 42 randomiserte kontrollerte studier (n=3996) fra perioden 1980-2006. Off-pump kirurgi var assosiert med redusert risiko for slag, atrieflimmer og infeksjoner sammenlignet med on-pump.

"Kognitiv utfall hos eldre høy risikogruppe pasienter etter off-pump kirurgi versus on-pump", Best Bypass studien, randomisert studie, 2006. Det ble inkludert 120 pasienter, median alder 76 år, som ble testet før kirurgi og gjennomsnittlig 103 dager etter kirurgi. Man fant ingen signifikant forskjell i insidensen av kognitiv dysfunksjon 3 måneder etter operasjon.

ROOBY studien, 2009, randomiserte 2203 relativt lav-risiko pasienter for både elektiv og akutt koronar bypass kirurgi i en off-pump og en on-pump gruppe. De fant ingen signifikant forskjell i umiddelbar utfall som dødsfall, reoperasjon, ny mekanisk støtte, hertestans, koma, slag eller nyresvikt. Man fant i stedet at ett – års forekomst av uheldige utfall var signifikant høyere i off-pump gruppen, inkludert en signifikant økt risiko for dødsfall. ⁽⁶⁾

CORONARY studien, 2012, randomiserte 4752 pasienter som skulle ha koronar bypass i enten off-pump eller on-pump gruppe. Pasientene var en høyere risiko-gruppe enn de som var inkludert i ROOBY studien, og kirurgene hadde alt i alt en høyere ekspertise innenfor off-pump kirurgi. De fant ingen forskjell i umiddelbart utfall (død, slag, hjerteinfarkt, dialyse

krevende nyresvikt). Off-pump kirurgi var assosiert med signifikant reduksjon i behovet for blodtransfusjon, reoperasjon på grunn av perioperativ blødning, akutt nyreskade og respirasjons komplikasjoner. Frekvensen for revaskularisering var dog signifikant høyere i off-pump gruppen. ⁽⁷⁾

En metaanalyse og systematisk gjennomgang av 86 randomiserte studier, 2012, inkluderte over 10 000 pasienter (ekskludert CORONARY studien) og sammenlignet de to metodene. De konkluderte med at off-pump koronar bypass økte signifikant langtidsmortaliteten. De fant ingen forskjell i forekomst av hjerteinfarkt, slag, nyreinsuffisiens, ny revaskularisering. Det er en rekke bias ved analysen, bl.a. er det stor forskjell i kirurgisk ekspertise når det gjelder behersking av operasjonsmetodene, i tillegg til at resultatene mangler data fra CORONARY studien. ⁽⁸⁾

9 RADIOLOGISKE METODER TILGJENGELIG FOR INNSYN TIL HJERNEN ^(3, kapittel 8 og 9)

9.1 Retinal fluorescein angiografi

Teknikken innebærer injeksjon av fluorescein farge hvor man deretter avbilder fundus for å detektere embolier. I en randomisert studie med 64 pasienter randomisert til enten boble-oksygenator eller membran-oksygenator bypass kirurgi så man at det forekom mikroemboliske perfusjonsdefekter i 100 % av boble-oksygenator gruppen versus 44 % i membran-oksygenator gruppen.

9.2 Ultralyd

Transkraniell Doppler fanger opp endring i frekvens av lydbølger som reflekteres som følge av endring i blodstrøm/væskestrøm. De fleste embolier har høyere akustisk frekvens enn plasma og vil derfor avsende høyere signaler med høyere amplitude. Frekvensen, amplituden og intensiteten av reflekterte signaler analyseres og brukes til å anslå antall, størrelse og type emboli. Man plasserer TKD-proben over tinningbenet og fokuserer på lydsignaler fra a.cerebri media. Denne teknikken kan derfor brukes intraoperativt, slikt som ble gjort i Oslo-studien.

9.3 Ekkokardiografi

Transtorakal og tranøsofagial ekkokardiografi kan også brukes til å demonstrere embolier intraoperativt. Transtorakal ekkokardiografi er begrenset i den forstand at det er en luft-vevs avstand, mens transøsofagial ekkokardiografi har ikke dette problemet og kan også avbilde gassembolier.

9.4 Patoradiologi

Histokjemi kan vise små fokale kapillære og arteriolare dilatasjoner eller mikroaneurismer, såkalte SCADs (under 5.1).

9.5 Computed Tomography (CT)

CT er basert på absorpsjon av røntgenstråler i vevet, og dermed er det også vevestettheten som bestemmer hvor mye stråling som absorberes. Per definisjon har vann absorpsjonsenhet (Hounsfield Units) 0 HU, normalt hjernevev 35-45 HU og blod 60-70 HU. Akutt blødning i hjernevev forårsaker øket tetthet og dermed øket absorpsjon av røntgenstråler. På CT bildet vil akutt hjerneblødning derfor vise seg som hyperdens lys lesjon med en viss masseeffekt. Ved akutt hjerneinfarkt skjer det motsatte, nemlig at vanninnholdet reduseres i det affiserte området. Derfor vil akutt hjerneinfarkt vise seg som hypodens mørk lesjon. I det hyperakutte stadiet av et slag (<2 timer) vil hjerneinfarkt ikke være synlig på CT fordi væsken/blodet tas

opp intracellulært. Når dette skjer unngår hjernevevet den akutte volumekspansjonen og den absolutte økningen av vanninnhold holdes nede. Etter de første to timene vil større hjerneinfarkter kunne vise seg som hypodense lesjoner, mens de mindre infarktene sannsynligvis vil aldri vise seg på CT, eventuelt kommer de frem mye senere.

9.6 Magnetic resonance imaging (MRI)

MR finnes som konvensjonell T1 - og T2 vektet sekvens, og er basert på radiobølger i magnetfelt. Man måler signalresponsen fra atomer i bevegelse i vev. Signalabnormiteter kan forårsakes av forskjellige patofysiologiske prosesser som inflammasjon, ischemi, demyelinisering, aksonal skade og ødem. MR er sensitiv til å oppdage fokale lesjoner i hjernen, men konvensjonell MR klarer ikke å skjelne mellom stadier av lesjonene. Ved hjerneinfarkt for eksempel kan en grov skjelning mellom gammelt og nytt infarkt kun gjøres dersom infarkt er stort nok med en viss masseeffekt.

Diffusjons-vektet MR er en ny MR sekvens som har den evnen til å vise helt ferske infarkter. I et infarsert hjernevev vil det utvikle seg cytotoxisk ødem innen minutter etter karokklusjon. Dette gir redusert diffusjon av protoner som kan detekteres ved applisering av ekstra sterkt magnetisk puls-gradient. I diffusjons-vektet MR vil en akutt ischemisk slag opptre hyperdens tilsvarende det området med redusert protondiffusjonskapasitet. Gjennomsnittssensitivitet og spesifisitet av dv-MR i å detektere akutt hjerneslag ligger på henholdsvis 94 % og 97 %. På dv-MR av et akutt infarkt vil en signal økning bli synlig innen 24 timer og forsvinne i løpet av 14 dager. I motsetning til dette, vil abnormiteter synliggjøres mye senere på T2-vektet MR, men når de først kommer frem i bildet vil de også ha en tendens til å persistere. Det skal derfor has i mente at dv-MR signaler indikerer kun akutte til subakutte stadier av en ischemisk lesjon, mens gamle infarkter (>14 dager) vil ikke kunne vises.

Den første dv-MR-baserte studien på bypassopererte pasienter viste nye ischemiske lesjoner hos 26 % av pasientene. Disse var av embolisk type og førte *ikke* til kliniske nevrologiske skader eller reduksjon i kognisjon, såkalte «stille – lesjoner». Etterfølgende nye studier gjenproduserte tilnærmet samme prosenttall, mellom 31 % -51 %. Insidensen av nye lesjoner etter klaffe-kirurgi var noe mindre, mellom 28 % - 47 %. Interessant nok ble det funnet i en studie at 60 % av pasientene med mild til moderat aterosklerose i aorta utviklet nye dv-MR lesjoner, mens dette nesten ikke forekom hos pasienter med ingen aterosklerose i aorta. På en annen side ble det ikke påvist at off-pump kirurgi reduserer den emboliske lasten, og det har heller ikke vist seg at det er signifikant forskjell i forekomsten av nye dv-MR lesjoner mellom off – pump kirurgi og on-pump, henholdsvis 8.2 % og 17.3 %. Det skal dog has i mente at dv-MR ikke kan detektere mikroskopiske gassembolier. Man kan si at utviklingen av nye dv-MR lesjoner er sterkt korrelert med en vaskulær-risikoprofil samt alder.

Når det er så høyt antall pasienter som uansett vil utvikle nye stille lesjoner, kan man spørre seg om den kliniske relevansen til bruk av dv-MR. Dette spørsmålet er ikke bare viktig for hjertekirurgiske pasienter, men også for andre vaskulære prosedyrer med risiko for embolisering slikt som koronar angiografi og carotis endarterektomi. I de fleste studier er det vist at nye dv-MR lesjoner dukker faktisk opp senere som arrvev i T2-vektet MR, noe som indikerer varige skader. Rutinemessig nevrologisk undersøkelse fokuserer på fokale utfall, mens global hjernedysfunksjon slikt som subtil kognitiv svekkelse, hukommelses- og humør forandringer, reduksjon i psykomotorisk tempo og personlighetsendringer vil fort kunne overses dersom man ikke retter oppmerksomheten mot slike utfall ved undersøkelse. Et er blitt bekreftet i flere studier korrelasjonen mellom såkalte nye stille dv-MR lesjoner og nevropsykologisk reduksjon. Med den eksepsjonelle evnen til å skjelne mellom nye og gamle

infarkter og synliggjøre selv svært små lesjoner, er dv-MR utvilsomt det mest sensitive verktøyet til å påvise ferske hjerneinfarkter.

9.6.1 FLAIR (fluid attenuated inversion recovery)

Flair bruker magnetisk resonans og lager bildene ved å invertere de 180 grader før en kort ekkosekvens sendes for å forstørre bildet av den cerebros spinale væsken longitudinelt inntil den ikke sender signaler lenger. FLAIR – metoden er mer sensitivt for iskemiske lesjoner og ødem intracerebralt enn konvensjonell MR.

9.6.2 Perfusjonsavbildning

Basert på MR-teknikk, kan brukes til å undersøke cerebral perfusjon på mange flere måter.

9.7 SPECT (single photon emission computed tomography)

Basert på gammastråler der pasienten blir injisert med γ -reflekterende radioisotoper, gir 3D-bilder og blodgjennomstrømning av vev. I en gruppe pediatriske pasienter med postoperative bevegelsesvansker var både CT og MR normale. Man klarte likevel å påvise perfusjonsdefekter i dypere og kortikale substans ved bruk av technetium 99m-hexamethyl propylene amien oxime, SPECT.

9.8 Kjerne magnetisk resonans spektroskopi

Spektroskopi brukes bredt i analysering av kjemiske strukturer. Når atomkjerner utsettes for et magnetisk felt vil de, ettersom hva slags molekylær struktur de har, absorbere ulike radiofrekvente bølger. Disse absorpsjonene plottes i graf hvor frekvens forskjeller måles relativt til en standard komponent.

10 DISKUSJON OG KONKLUSJON

Årsakene til nevrologiske forstyrrelser og skader etter hjertekirurgi har vi sett er mer nyansert enn hva man trodde tidligere. Det er ikke bare et ekstrakorporealt kretsløp som bidrar til organskade, men også den farmakologiske intervensjonen, operasjonsmetoden og pasientrisiko faktorer er avgjørende. Oppgaven har fokusert på å gi et helhetlig bilde rundt problemstillingen og ikke nødvendigvis å komme med helt konkrete tiltak.

Hjertelungemaskinen er betydelig forbedret siste årene, men er fortsatt det leddet i hjertekirurgien som bidrar mest til inflammatorisk sirkulasjon. Man kan sannsynligvis bli flinkere til å bruke UL for å finne atheromatøse områder i de store thorakale kar, spesielt i aorta. Identifisering av aterosklerotiske områder hjelper når man skal bestemme hvor det er trygt å plassere klemmen/r. Cellesparingssystemer reduserer lipidembolier. Sakte reoppvarming er anbefalt fremfor rask. Barbiturater har flere ugunstige effekter, mens steroider ser ut til å ha et større potensial preoperativt. Når det gjelder off-pump kirurgi kan det sies godt at dette er fortsatt et umodent felt. Man har ikke konkludert om den reduserer postoperative komplikasjoner og bruken er heller ikke så utbredt, slik at kirurgisk kompetanse er fortsatt mangelfullt. Det anbefales at man går gjennom en sjekkliste når man skal vurdere mellom on-pump og off-pump kirurgisk metode:

- Kirurgens erfaring og ekspertise med begge teknikkene
- Utberedelsen av atheromatose i aorta ascendens
- Teknisk utfordrende anatomi som kan være hos pasienter med små diffust spredte forkalkninger, skadete intramyokard blodårer, markert kardiomegali, hemodynamisk ustabilitet, mitralklaff insuffisiens og hjertesvikt.
- Det er større behov for revaskularisering etter off-pump kirurgi.
- Alvorlig ko-morbiditet som signifikant nyre- eller lunge dysfunksjon.

De fleste kirurger velger å utføre off-pump operasjon hos pasienter med isolert fremre proksimale venstre gren (LAD), og av og til også når høyre proksimale er inkludert.

Siden tilgjengelighet av operasjonsmetoder har øket med årene og det har kommet flere riktige behandlingstilnærmelser, er det blitt stadig viktigere og ikke minst lettere å ha en individuell tilnærming til pasientbehandling. Å identifisere høy-risiko pasienten kan hjelpe når man trenger å modifisere behandling. Her gis det noen enkle faktorer man kan forholde seg til når man skal finne høyrisiko-pasienten:

- *Alder* - postoperative nevrologiske komplikasjoner forekommer dobbelt så ofte hos 75 åringer (8.9 %) som hos 65 åringer (3.6 %).
- *Preoperative faktorer* - eksisterende risikofaktorer for vaskulær sykdom slik som hypertensjon, diabetes, røyking; klinisk vaskulær sykdom slik perifer vaskulær sykdom, aorta eller carotis atheromer, tidligere slag eller TIA.
- *Intraoperative faktorer* - kombinert operasjon, langvarig behov for hjertelungemaskinen, hyperglykemi, lavt hematokrit.
Postoperative faktorer - lavt cardiac output syndrom, hjertesvikt, hjerteflimmer, hyperglykemi, økt trombin dannelse, hypertermi.

Pasienter med disse risikofaktorer til stede, kan dra fordel av skreddersydd behandling.

Når det gjelder studien som ble gjennomført i forbindelse med prosjektoppgaven, skal nevnes at det er en del usikkerhet knyttet til en slik studie. For det første er det vanskelig å bedømme sammenhengen mellom eksponering og utfall da en rekke andre faktorer også er av betydning for utfall, til eksempel "høy-risiko" pasienten. På grunn av mangelfulle ressurser var det ikke mulig å gjenta testene med en 4 ukers kontroll. Dette gir for kort oppfølgingstid, spesielt hvis vi er interessert om utfallet var vedvarende. Mange av pasientene er fortsatt påvirket av medikasjon i det sent postoperative forløpet. Spesielt gjelder dette pasientgruppen med redusert nyre- og leverfunksjon. Når det gjelder de akutte og mer fatale endringene kan sammenhengen mellom eksponering og utfall regnes å være sterkere da de fleste cerebrovaskulære hendelser er akutte og kan. Man undersøkte kun utfall som var spurt etter skjemaene, noe som kan ha ført til underrapportering av nevrologiske funksjonsforstyrrelser. Ingen nevropsykologisk undersøkelse ble foretatt. Det er for å få pasienter inkludert i studien og resultatene kan vanskelig generaliseres. Det at det var for få pasienter inkludert, gjorde det også vanskelig å studere om bypasskoronar operasjon resulterte oftere til postoperative nevrologiske komplikasjoner enn klaffekirurgi og visa versa. Ingen fikk type 1 hjerneskade. Dette kan sannsynligvis skyldes at operasjonene var elektive utført med høy kirurgisk ekspertise og god anestesi. En del av dette kan også forklares med at populasjonen ikke var stor nok og at de fleste tilhørte en friskere pasientgruppe. Type 2 hjerneskader, som var vanligst i denne pasientpopulasjonen, er en paraplybetegnelse og kan være vanskelig å bedømme ved enkel klinisk undersøkelse. Å diagnostisere akutt forvirring er lettere enn å gradere kognitiv svekkelse, noe som også faller innenfor type 2 hjerneskader. Dette er av klinisk relevans da man bør, hos en pasient med akutt forvirring, raskt iverksette tiltak, mens kognitiv svekkelse skal kun journalføres av hensyn til pasientens prognose. Det er også vanskeligere å trekke sammenheng mellom intervensjon og utfall da faktorer som peroperativ medikasjon, SaO₂, Hb, infeksjon og blodtrykk kan virke inn på kognitiv funksjon. Pasientene som fikk positive utfall på testene, ble ikke undersøkt med MR for å se om funksjonsforstyrrelsen kunne bekreftes på avbildning. Perifere nerveskader i overekstremitet skyldes vanligvis strekkskader, mens lignende utfall i den underekstremitet hvor man har høstet åre kan godt skyldes ischemisk skade på grunn av for stram bind.

Det var formålstjenlig å undersøke pasientene ved utreise da de var friskest på dette postoperative stadiet. Det at undersøker var den samme hele tiden styrket kvaliteten på testresultatene. Selv etter begrensningene som er nevnt med dette studiet er det interessant å se at forekomsten av de postoperative nevrologiske komplikasjoner sammenfaller med annen litteratur. Det var like interessant å se at informasjon fra pårørende var svært nyttig i diagnostiske tilnærminger, spesielt for kognitiv svekkelse. Pårørende kjenner pasienten ofte veldig godt og var til stor hjelp når det gjaldt å bekrefte, eventuelt avkrefte, endringer i pasientens atferd, oppmerksomhet, konsentrasjon og tankegang.

Til slutt en oppsummering av hva som gjøres og kan gjøres for å redusere komplikasjoner på nervesystemet i forbindelse med en hjerteoperasjon.

Effektive metoder som i bruk:

- Adekvat antikoagulasjon
- Acetylsalisylsyre og beta-blokkere er beskyttende
- Membran oksygenatorer
- Hjertelungemaskin med lukket system
- Vaske blodet som er aspirert fra kirurgiske sårsteder (cell saver)
- Filtre arteriell onflow og venøs outflow
- Kontrollere alle seter for luft inngang i hjertelungemaskinen
- Fjerne rest av luft fra hjertet og de store karene
- Epiaortal UL av aorta ascendens, spesielt for høyrisiko gruppen
- Minimal aorta manipulasjon/ enkel aorta kryss klemme

Generelt pre- og postoperativt:

- Riktig pasientseleksjon
- Identifisering av akutt forvirring og aktiv søk etter underliggende årsak
- Tett sykepleie og god skjerming av pasienter med sannsynlig akutt forvirring
- Nevrologisk tilsyn gjennom sykepleiere dersom vaktlegen er vanskeligere å nå
- Bedre blodtrykkskontroll
- Røykestopp/reduksjon
- Sunnere lipid profil
- Vektreduksjon
- Redusert alkohol inntak

På forskningsfronten:

- Off-pump kirurgi
- Selektert filtrasjon av brachiocefaliske blodkar
- Farmakologisk hjerne beskyttelse

Litteraturliste

1. Michael L McGarvey, Albert T Cheung, Mark M Stecker. Prevention of neurologic complications of cardiac surgery. UptoDate Topic 1574 version 7.0, 2012 (15.02.2012).
2. Michael L McGarvey, Albert T Cheung, Mark M Stecker. Neurologic complications of cardiac surgery. UptoDate Topic 1660 version 7.0, 2012 (02.08.2012).
3. Robert S. Bonser, Domenico Pagano, Axel Haverich. Brain Protection in Cardiac Surgery: Volume 1. Springer-Verlag London Limited, 2011: kap. 2, 3, 4, 5, 8, 9, 14, 15 og 16.
4. Christian Lund, Per K.Hol, Runar Lundblad, Erik Fosse, Kjetil Sundset, Bjørn Tennøe, Rainer Brucher and David Russell. Comparison of cerebral embolization during off-pump and on-pump coronary artery bypass surgery. Doktorgradavhandling. A multicenter study at Oslo University Hospital, Rikshospitalet, Oslo, Norway 2003.
5. Frank E Silvestry. Postoperative complications among patients undergoing cardiac surgery. UptoDate Topic 1627 version 8.0 2012 (14.09.2012).
 - Medline abstract for reference 50
 - Medline abstract for reference 51
6. Shroyer AL, Grover FL, Hattler B, Collins JF, McDonald GO, Kozora E, Lucke JC, Baltz JH, Novitzky D; Randomized On/Off Bypass (ROOBY) Study Group. N Engl J Med. 2009;361(19):1827-37
7. The CORONARY trial (Off-pump or on-pump coronary-artery bypass grafting at 30 days.). Canadian Institutes of Health Research/Canada. Juli 2011.
<http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00463294>
8. Møller CH, Penninga L, Wetterslev J, Steinbrüchel DA, Gluud C. Off-pump versus on-pump coronary artery bypass grafting for ischaemic heart disease. Cochrane Database Syst Rev. 2012;3:CD007224
9. Dr. John H. Gibbon, Jr. and Jefferson's Heart-Lung Machine. The University Archives and Special Collections, Philadelphia.
<http://jeffline.tju.edu/SML/Archives/Highlights/Gibbon/>
10. History of the Heart and Lung Machine. The Board of Trustees at the University of Illinois, College of Engineering.2011
<https://wiki.engr.illinois.edu/display/BIOE414/History+of+the+Heart+and+Lung+Machine>
11. NIHSS. The International Electronic Education Network. 1999 – 2010.
<http://www.nihstrokescale.org/>
12. Pubmed. Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit (CAM-ICU): diagnosis of postoperative delirium in cardiac surgery. 2008.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18345523>

13. Machin David BSc ACP, Allsager Chris ChB FRCA. Principles of cardiopulmonary bypass. Continuing Education in Anaesthesia, Critical Care & Pain, Volume 6 Number 5, 2006. Doi: 10.1093/bjaceaccp/mkl043.